



Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек: случайная связь или две манифестации метаболического синдрома?

Карпунина Н. С., Хлынова О. В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, (ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614990, Россия)

Для цитирования: Карпунина Н. С., Хлынова О. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек: случайная связь или две манифестации метаболического синдрома?. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(8): 123–130. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-123-130

✉ Для переписки:

Карпунина

Наталья

Сергеевна

karpuninapsma

@mail.ru

Карпунина Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии

Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и Хроническая болезнь почек (ХБП), каждая из которых затрагивает около 30% и 10–15% взрослого населения соответственно, представляют две глобальные проблемы для любой системы здравоохранения. Становится очевидным, что НАЖБП — это «мультисистемное заболевание», ассоциированное не только с нарушением функции печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, но и с возрастающим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (основная причина смерти таких пациентов), хронической болезни почек (ХБП). Однако механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, остаются в значительной степени малоизученными. В представленном обзоре обобщаются последние данные, касающиеся номенклатуры, клинико-патогенетических взаимоотношений НАЖБП и ХБП, а также потенциальные возможности фармакотерапии, одновременно благоприятно влияющей на исходы обоих заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, патогенез, перспективные лекарства, обзор

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: random connections or two manifestations of metabolic syndrome?

O. V. Khlynova, N. S. Karpunina

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, (26, Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia)

For citation: Khlynova O. V., Karpunina N. S. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: random connections or two manifestations of metabolic syndrome? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 123–130. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-123-130

✉ Corresponding author:

Natalia S.

Karpunina

karpuninapsma

@mail.ru

Natalia S. Karpunina, PhD, Sc.D., professor of the hospital therapy and cardiology department; ORCID: 0000-0003-3127-1797, Researcher ID: AAC-3786-2022, Scopus Author ID: 55943730200

Olga V. Khlynova, PhD, Sc.D., corresponding academician, the Head of the hospital therapy and cardiology department, Perm State Medical University named after E. A. Wagner; ORCID: 0000-0003-4860-0112, Researcher ID: Y-6422-2018, Scopus Author ID: 6507749784

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) are two global public health problems that affect almost 30% and up to ~10–15%, respectively, of the general adult population in many parts of the world. It is quite obvious that NAFLD is a “multisystem disease” associated not only with impaired liver function and the development of hepatocellular

carcinoma, but also with an increasing risk of developing cardiovascular diseases (the main cause of death in such patients), chronic kidney disease (CKD). However, the mechanisms underlying this association remain largely unknown. The aim of this review is to report on the epidemiology and pathophysiology of the relationship between NAFLD and CKD and to describe the different methods of kidney function assessment in patients with NAFLD as well as to discuss the potential for promising pharmacotherapy with simultaneous benefit for the outcomes of both diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, pathogenesis, promising drugs, review

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и Хроническая болезнь почек (ХБП), каждая из которых затрагивает около 30% и 10–15% взрослого населения соответственно, представляют две глобальные проблемы для любой системы здравоохранения в мире. Как ожидается, в обозримом будущем частота их встречаемости будет только увеличиваться, а течение этих заболеваний прочно ассоциируется с неблагоприятными исходами, преждевременной смертностью, снижением качества жизни и высокими расходами, связанными с обеспечением заместительной почечной терапии, коррекцией факторов риска и системных осложнений [1, 2]. Уже сейчас почти 70% пациентов с сахарным диабетом 2 типа, практически все пациенты с ожирением 2–3 степени имеют НАЖБП. Тесная патогенетическая связь этого заболевания с инсулинорезистентностью, активацией жировой ткани и нарушениями углеводного обмена ведет к развитию не только печеночных, но и внепеченочных проявлений. В последние годы активно обсуждается роль скелетных мышц в патофизиологии НАЖБП и ХБП как при здоровом, так и при патологическом состоянии организма [3]. Становится очевидным, что НАЖБП – это «мультисистемное заболевание», ассоциированное не

только с нарушением функции печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, но и с возрастающим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (основная причина смерти таких пациентов) и хронической болезни почек [4]. Быстрое накопление клинических данных свидетельствует в пользу утверждения о том, что ХБП может рассматриваться как следствие метаболической дезорганизации, а это означает, что НАЖБП может служить индикатором группы индивидуумов, имеющих высокий риск развития ХБП и нуждающихся в пристальном мониторинге и контроле приверженности терапии для минимизации такого риска [2, 5, 6]. Кластер кардиометаболических факторов риска, наблюдаемый при НАЖБП и метаболическом синдроме, является потенциальной причиной ХБП именно посредством микро- и макроваскулярного повреждения, через запуск окислительного стресса, апоптоза, провоспалительных и профибротических механизмов [3, 7]. В этой связи в представленном обзоре обобщаются данные, касающиеся номенклатуры, клинико-патогенетических взаимоотношений НАЖБП и ХБП, а также потенциальные возможности фармакотерапии, одновременно благоприятно влияющей на исходы обоих заболеваний.

Эпидемиология

Согласно определению, НАЖБП – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (в том числе, этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [8, 9, 10]. Это может быть простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но в этой ситуации стеатоз становится самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Вторым вариантом является неалкогольный стеатогепатит

(НАСГ), который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в цирроз печени (ЦП) и трансформацией в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [8, 9, 10].

Распространённость ХБП у пациентов с НАЖБП колеблется примерно от 20% до 55% по сравнению с 5–35% у пациентов без НАЖБП [11]. По данным крупного мета-анализа, включавшего информацию о 28000 пациентах, НАЖБП ассоциируется с двукратным увеличением частоты встречаемости ХБП [3]. В немецком когортном исследовании, объединившем данные 92225 человек с НАЖБП, установлена частота встречаемости ХБП на уровне 19,1% при 11% в сопоставимой по численности группе без поражения печени [12]. Аналогичные сведения по данным 11 когортных исследований общей численностью 1198242 человека приводят *Sai* и соавт., полагая, что НАЖБП является самостоятельным фактором риска ХБП после поправки

на кардиометаболические факторы [13]. У пациентов с ХБП, имеющих поражение печени, по данным *Hudes et al.*, НАЖБП ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистых событий и общей смертности [14]. Риск инсульта возрастает при неблагоприятном сочетании двух болезней и не увеличивается в отсутствие ХБП [15]. Жировая болезнь печени, особенно НАСГ, также ассоциирована с диабетической микроангиопатией, нефропатией, в частности [16, 17, 18]. Есть данные о том, что нефротический синдром различной этиологии может быть связан с двухкратным увеличением шансов выявления сопутствующей НАЖБП, эта зависимость сохраняется и после поправки на другие общие факторы риска [19]. Высокие значения индекса стеатоза печени (FLI), независимо от пола, могут быть предиктором развития ХБП в общей популяции [6, 20]. Содержание липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL), в моче пациентов с НАЖБП в количестве более 36,75 нг/мл также обладает предсказательной ценностью в отношении развития у них ХБП [21]. Литературный поиск при этом осложняется продолжающимися изменениями в номенклатуре хронических заболеваний печени и статистике по распространенности НАЖБП, метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ), и соответственно, по ассоциации этих состояний с ХБП [1, 11, 22, 23].

Следует отметить, что все известные на сегодня мета-анализы, подтверждающие связь между НАЖБП и ХБП содержат сведения, не подкрепленные нефробиопсией, т.е. остается неясным, существует ли какой-то специфический тип почечного повреждения при поражении печени [24, 17]. Отдельные исследования, опирающиеся на данные биопсии почки, включая пациентов детского возраста, указывают на четкую отрицательную связь между СКФ при гистологически верифицированной Ig A нефропатии и терминальном нефросклерозе с количеством баллов по FIB-4 (индекс фиброза печени) и NAS (шкала активности НАЖБП) [25, 26]. Имеется корреляция между степенью тяжести фиброза в печени и частотой выявления ХБП, однако остается не выясненным, до какой степени сама болезнь механистически влияет на формирование ХБП, исключая кардиометаболические факторы риска [17, 27, 28, 29]. Так, по мнению *Tanaka et al.*, на опыте 10-летнего наблюдения за 28890 японцами, проходящими периодические осмотры, лишь МАЖБП, а не НАЖБП ассоциируется с формированием ХБП [30]. Нет определенности и в отношении продолжающегося влияния НАЖБП на

развитие ХБП с учетом ее ремиссии/персистенции с отдельным рассмотрением для каждой степени фиброза [18]. С другой стороны, попытка определить предикторы развития патологии печени у пациентов с ХБП позволила установить диагностическую ценность только для С3-комплемента как суррогатного маркера НАЖБП у лиц с ХБП [31]. Есть мнение, что всем пациентам с НАЖБП, независимо от степени выраженности фиброза, необходимо определять скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и выполнять общий анализ мочи, даже в отсутствие факторов риска ХБП, не только с целью ее ранней диагностики, но и для своевременной коррекции дозирования лекарственных препаратов, используемых для лечения коморбидных состояний. И напротив, у пациентов с ХБП, несмотря на отсутствие указаний в клинических рекомендациях, целесообразно в качестве скрининга НАЖБП использовать эластографию и шкалы оценки фиброза печени (NFS или FIB-4) [5, 32]. На стадии цирроза определение СКФ становится жизненно необходимым, в том числе и для определения показаний к одномоментной трансплантации «печень-почка» [24]. Тем более, что пациенты с НАЖБП, перенесшие изолированную трансплантацию печени, впоследствии имеют высокий риск развития ХБП [33]. Здесь возникает еще одна проблема: поиск оптимальной формулы для расчета СКФ у пациентов с НАЖБП, особенно при ЦП. Известная формула СКД-ЕР1 с использованием креатинина не достаточно объективна, особенно на ранних стадиях ХБП, т.к. когорта с НАЖБП характеризуется низкой продукцией эндогенного креатинина, недостатком мышечной массы и повышением сывороточного билирубина [27]. Формула с использованием цистатина С выглядит предпочтительнее, особенно при ЦП, но дороже и требует дополнительной валидации [24, 33]. Следует отметить, что градация ХБП по СКФ и уровню альбуминурии не имеет шкалы, коррелирующей со степенью печеночной дисфункции [17]. Перспективным в связи с вышеизложенным для оценки риска развития ХБП, но не расчета СКФ, становится применение нового калькулятора «PERIOD score», предложенного *Zheng* и соавт. после его тестирования на 750 пациентах азиатской расы с гистологически подтвержденной НАЖБП с целью выявления тех, у кого есть риск развития ХБП. Данная шкала включает такие показатели как ИМТ, наличие диабета и артериальной гипертензии, а также сывороточную концентрацию PRO C-3 (N-терминальный фрагмент проколлагена 3 типа) [34]. Последний подтвердил свою предсказательную роль и в работе *О. М. Драпкиной* и соавт [35].

Предполагаемые патогенетические механизмы

Обсуждая возможные взаимосвязи между НАЖБП и формированием ХБП, с патофизиологической точки зрения важен вопрос о том, есть ли у обоих заболеваний общий пусковой фактор, или является ХБП у пациентов с НАЖБП следствием общих кардио-метаболических факторов риска или же НАЖБП вносит свой вклад в развитие ХБП

независимо от этих факторов? [22, 36]. Дискуссия по этому вопросу продолжается до настоящего времени. Гипотеза о том, что предшествующая ХБП может инициировать и способствовать прогрессированию НАЖБП, не находит подтверждения [22]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи НАЖБП и ХБП, включают

инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, активацию ренин-ангиотензиновой системы (РААС), нарушение антиоксидантной защиты, продукцию провоспалительных гепатокинов (С-реактивный белок, фетуин-А, ФНО, фактор роста фибробластов-21 (FGF-21), трансформирующий фактор роста (TGF), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), интерлейкин-6, церамиды, диацилглицерин, адипонектин), способных к повреждению почечной паренхимы [24, 28, 37]. И скорее индивидуальное сочетание перечисленных факторов способствует развитию заболевания в каждом конкретном случае, обуславливая его гетерогенность. Есть данные о генетической предрасположенности к развитию ХБП при НАЖБП: в эксперименте на грызунах определены 4 НАЖБП-гена (DUSP1, NR4A1, FOSB, ZFP36), как потенциальные диагностические маркеры ХБП у пациентов с поражением печени [38]. С другой стороны, в исследовании с включением 538 пациентов и изучением генетических полиморфизмов, ответственных за формирование НАЖБП (PNPLA3, TM6SF2, GSKR и MBOAT7), ни один из них не оказывал влияния на развитие ХБП, лишь компоненты метаболического синдрома имели решающее значение [39]. В экспериментальной работе *Li X. et al.* была создана новая мышиная модель ("FAT-NASH"), гистологически идеально воспроизводящая НАЖБП у человека вместе с метаболическими нарушениями, экспрессией генов, связанных с Западной диетой, и типичными нарушениями микробиоты кишечника для проверки гипотезы о влиянии патологии печени на развитие ХБП. Согласно полученным данным, к 12 неделе наблюдения у мышей зафиксирована альбуминурия, к 24-й неделе – увеличение азота мочевины. Гистологически эти изменения коррелировали с умеренной гломеруломегалией, ростом площади мезангия вплоть до увеличения клеточности и мезангиального матрикса в 2,4 раза по сравнению с контролем, явлениями фокально-сегментарного гломерулосклероза, в том числе, перихилярного. При электронной микроскопии установлено утолщение ножек подоцитов с их выраженным сглаживанием на поздних стадиях НАЖБП. В работе также было продемонстрировано, что ортотопическая трансплантация печени приводила к уменьшению проявлений ХБП [40].

Проатерогенная дислипидемия и дисфункция жировой ткани могут тоже стать объединяющей платформой в патогенезе обоих заболеваний. Так, гипертриглицеридемия в сочетании с низкой СКФ на примере 15555 жителей Китая без ожирения ассоциировалась с высоким риском формирования НАЖБП [41]. Дизрегуляция липолиза за счет

нарушения захвата жирных кислот, синтеза, окисления и экспорта липидов приводит к накоплению жировых капель в печени и почках, а именно в околопочечном пространстве, синусе и собственно паренхиме [1, 42]. Околопочечный жир может сдавливать сосудистую ножку и ткань органа, вызывая повышение интерстициального гидростатического давления, высвобождение ренина и снижение СКФ. Жир почечного синуса (периваскулярный жир) близок к сосудам и производит множество адипокинов, провоспалительных молекул, оксид азота и активные формы кислорода. Собственно паренхиматозные жировые отложения ассоциируются с повреждением клеток, гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом и протеинурией. Капли жира могут также играть роль внутриклеточного механического стрессора, внося свой вклад в локальные процессы воспаления и фиброза. В целом, этот патогенетический аспект становится двунаправленным по мере прогрессирования ХБП, накопление уремических токсинов способствует замыканию порочного круга, поскольку они начинают активно стимулировать продукцию провоспалительных адипокинов.

Блестящей, однако требующей своего подтверждения, является гипотеза о ранних изменениях висцеральной, в том числе, портальной, вазорегуляции с формированием «гепаторенального рефлекса». Субклиническая портальная гипертензия может в течение длительного времени выступать драйвером печеночной дисфункции, воспаления и фиброза, запуская одновременно «гепаторенальный рефлекс», за счет которого обеспечивается прогрессирование нефропатии [1].

Нарушение состава кишечной микробиоты является еще одним объединяющим патогенетическим звеном в развитии НАЖБП и ХБП. Повышение проницаемости кишечного барьера приводит к «утечке» в циркуляцию липополисахарида грамотрицательных бактерий, персистенции субклинического воспаления, оксидативному стрессу, накоплению вторичных желчных кислот и таких токсинов как индоксилсульфат, п-крезилсульфат, напрямую коррелирующих с прогрессированием ХБП [2, 33, 36, 47]. Триметиламин-N-оксид (ТМАО), в норме образующийся в печени и экскретирующийся почками, при терминальной почечной недостаточности накапливается в крови, ассоциируясь с худшей продолжительностью жизни [22]. В свою очередь, повышение уровня мочевины при снижении СКФ также способствует аккумуляции уремических токсинов с их дальнейшим негативным влиянием на проницаемость кишечного барьера и уменьшение продукции короткоцепочечных жирных кислот [1].

Возможности фармакотерапии с позиций одновременного благоприятного влияния на течение НАЖБП и ХБП

С учетом обозначенных ранее общих патогенетических связей и факторов риска, включающих нарушения углеводного обмена, микро- и макрососудистые проявления и т.д., очевидным становится необходимость рассмотрения нескольких

групп лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, антифибротическим, липидснижающим и сахароснижающим действием, одновременно улучшающих почечные и печеночные исходы [1, 8, 29].

В 2021 году был проведен метаанализ 20 РКИ, с оценкой структурно-функциональных свойств печени на фоне приема ИНГЛТ2 не менее 8 недель в сравнении с плацебо или другими пероральными сахароснижающими препаратами. Ингибиторы НГЛТ2 значительно уменьшали содержание аминотрансфераз и гамма-ГТП, кроме того, этот класс препаратов при количественной оценке содержания жира в печени на МРТ оказывал благоприятное воздействие на стеатоз по сравнению с плацебо ($-3,39\%$ [95% ДИ $-6,01, -0,77\%$], $p < 0,01$, $I^2 = 89\%$). Недавний апостериорный анализ двух крупных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (CANVAS) показал, что у пациентов с СД2 лечение канаглифлозином по сравнению с плацебо привело к значительному улучшению некоторых неинвазивных биомаркеров фиброза. Помимо гепатопротекторного действия, ИНГЛТ2 снижают массу тела, уровень триглицеридов в плазме и показатель HOMA-IR и повышают уровень плазменной концентрации ЛПВП. Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований с конечными точками по сердечно-сосудистым и почечным исходам продемонстрировали преимущества ингибиторов НГЛТ2 для почек. ИНГЛТ2 уменьшают вазоконстрикцию афферентных артериол и могут способствовать снижению клубочковой гиперfiltrации. Кроме того, благодаря этому классу возможно уменьшение повреждения почек, вызванного мочевой кислотой, а также альбуминурии за счет снижения латентного воспаления, фиброгенеза, апоптоза и окислительного стресса [1, 8, 29].

Пиоглитазон – селективный агонист ядерных рецепторов PPAR- γ – по данным систематического обзора улучшал индивидуальные гистологические показатели неалкогольного стеатогепатита и позволял чаще достигать его разрешения в сравнении с плацебо, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа. PPAR- γ обильно экспрессируется в собирательных трубчатках, парауретральном эпителии и клетках мочевого пузыря, а также подоцитах, мезангиальных клетках и эндотелиальных клетках сосудов. Задачи этой сигнальной молекулы в почках варьируют от регуляции энергетического метаболизма и пролиферации клеток до подавления воспаления. Есть данные, свидетельствующие о том, что агонисты PPAR- γ могут обеспечивать защиту от таких заболеваний как острый нефротический синдром, недиабетический гломерулосклероз и поликистоз почек. Однако побочные эффекты, например, задержка жидкости, может привести к периферическим отекам примерно у 5–10% пациентов, что существенно ограничивает их использование при сердечной недостаточности и нефропатиях с выраженным отеком. Следует отметить, что, по всей вероятности, позитивные эффекты связаны именно со стимуляцией PPAR- γ , поскольку элафибранор (альфа- и дельта-агонист PPAR) не продемонстрировал значимого влияния на течение НАЖБП. При этом обнадеживающим выглядит продолжающееся испытание пан-PPAR агониста ланифибранора [1, 8, 29].

Агонисты рецепторов к инкретину. Двумя основными классами агонистов инкретинных рецепторов, демонстрирующими значительные перспективы в лечении ранних стадий НАЖБП, являются: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (особенно семаглутид) и двойные агонисты ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) (тирзепатид). Препараты известны своим мощным эффектом по снижению массы тела. Хотя остается неопределенность относительно того, как влияет эта группа на прогрессирование фиброза в печени, определенно можно говорить об уменьшении печеночного жира и активности воспаления. Исследования по изучению сердечно-сосудистых исходов у получающих агонисты ГПП-1 попутно выявили и дополнительные преимущества по нефропротекции. Например, в исследовании LEADER, где изучались эффекты лираглутида, было включено 23% пациентов с ХБП. Результаты показали снижение суммарного риска терминальной почечной недостаточности, удвоения сывороточного креатинина, макроальбуминурии и смерти по причине почечной патологии примерно на 25%. Схожее влияние в отношении макроальбуминурии установлено при использовании других агонистов рецепторов ГПП-1, таких как семаглутид (SUSTAIN-6), дулаглутид (REWIND и AWARD-7), эфгеленатид (AMPLITUDE), лисисенатид (ELIXA) и в исследовании с двойным агонистом рецепторов тирзепатидом (SURPASS-4). Позитивное влияние агонистов вероятнее всего связано с тем, что ГИП и ГПП-1 обладают противовоспалительным действием и нейтрализуют активные формы кислорода, а также ингибируют инфильтрацию сосудистой стенки макрофагами и увеличивают выработку оксида азота, являясь своего рода ангиопротекторами у пациентов с НАЖБП и ХБП. Ограничением для этих классов является наличие хронического панкреатита и риск гипогликемии при сочетании с препаратами сульфонилмочевины или с инсулином [1, 8, 29].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В настоящее время ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, благодаря обширнейшей доказательной базе, широко используются в клинической практике для улучшения сердечно-сосудистых, почечных и диабетических исходов. И именно это обстоятельство затрудняет проведение масштабных РКИ по оценке их влияния изолированно на фиброз в печени, поскольку пациенты уже, как правило, получают и АПФ или БРА в связи с другими кардиометаболическими заболеваниями. В исследовании Fatty Liver Protection by Telmisartan (FANTASY Trial) применение телмисартана – БРА с активностью в отношении PPAR- γ -рецепторов, – оказалось более эффективным, чем применение валсартана в отношении снижения воспаления, индекса активности, стадии фиброза НАЖБП и микроальбуминурии [9]. Финеренон – новый нестероидный селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, и, хотя его влияние на регресс НАЖБП неизвестно, было показано, что лечение финереноном приводит к снижению риска прогрессирования ХБП и неблагоприятных

сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2 типа. Остается предполагать, что использование блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, а также ИНГЛТ2, независимо от того, есть ли какая-либо польза для печени, возможно и у пациентов с НАЖБП в сочетании с ХБП или высоким риском развития ХБП, в связи с их очевидным кардио-нефропротективным действием [1, 8, 29].

Что касается метформина, ингибиторов ДПП-4, статинов, силимарина, то с точки зрения гистологического течения они не оказывают положительного влияния на НАЖБП, но могут быть использованы в определенных клинических ситуациях [8, 29]. Трансплантация фекальной микробиоты у лабораторных животных способствовала уменьшению явлений НАЖБП, а использование пробиотиков (*Lactobacillaceae* или *Bifidobacteriales*) в эксперименте давало регресс протеинурии и системного воспаления при ХБП, однако подобных эффектов в исследовании на человеке пока не описано [33]. Более обнадеживающе выглядят имеющие доказательную базу по уменьшению выраженности стеатоза при НАЖБП липидснижающие препараты на основе микро-РНК и ингибиторы PCSK9, поскольку ХБП-индуцированная дислипидемия ассоциирована с высоким сывороточным уровнем этой проконвертазы [42]. Препараты урсозезохиловой кислоты (УДХК) занимают центральное

место в лечении НАЖБП [8], а в аспекте изучаемой проблемы интерес представляют также данные по возможной нефропротекции УДХК, в частности, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [43] и в эксперименте на грызунах по предупреждению острого канальцевого некроза на фоне использования препаратов платины [44].

Перспективным направлением является использование витамина D, известно, что он метаболизируется в обоих органах, и его активность напрямую зависит от их функционального состояния [45, 46]. Его эффективности при сочетании ХБП и НАЖБП посвящены несколько текущих клинических исследований (NCT00893451, NCT01623024, NCT02098317, www.clinicaltrials.gov) [33]. Многообещающим после РКИ 2 фазы является и эфруксифермин, агонист рецептора FGF-21, проходящий сейчас третью фазу испытаний в качестве препарата для лечения НАЖБП [1].

Интересной терапевтической мишенью в будущем может стать ресметиром – агонист тиреоидного бета-рецептора, способный уменьшать стеатоз в печени, а также снижать уровень холестерина ЛПНП и концентрацию триглицеридов [48]. Этот рецептор также экспрессируется клетками канальцев и играет роль в регуляции клеточного цикла эпителиоцитов, что дает ресметирому возможность уменьшать степень канальцевого повреждения [42].

Заключение

Таким образом, клинико-эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании тесной взаимосвязи между наличием и тяжестью НАЖБП и ХБП. Требуют уточнения некоторые номенклатурные позиции и вопросы, связанные с оценкой почечной функции при НАЖБП. При этом, очевидно, что НАЖБП вносит важный вклад в развитие и прогрессирование ХБП

независимо от традиционных факторов риска. Общность патофизиологической основы двух заболеваний определяет потенциальные терапевтические цели с позиций непосредственного влияния на сердечно-сосудистый и почечный прогноз пациента, снижения заболеваемости, прогрессирования этих заболеваний и их осложнений.

Литература | References

1. Bilson J., Mantovani A., Byrne C. D. et al. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. *Diabetes Metab.* 2024; Jan;50(1): 101506. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101506.
2. Byrne C. D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of Hepatology.* 2020; vol.72j:785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
3. Chulkov V. S., Pankova E. D., Krasnopeeva N. D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, cardiovascular system and kidney status in young people. *South-Russian journal of therapeutic practice.* 2023;4(3):15–21. (In Russ.) doi: 10.21886/2712–8156–2023–4–3–15–21.
4. Mantovani A., Lombardi R., Cattazzo F. et al. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *A. Int J Mol Sci.* 2022; Jun 23;23(13):7007. doi: 10.3390/ijms23137007.
5. Umbro I., Baratta F., Angelico F. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Kidney: A Review. *Biomedicines.* 2021; 9, 1370. doi: 10.3390/biomedicines9101370.
6. Takahashi S., Tanaka M., Furuhashi M. Fatty liver index is independently associated with deterioration of renal function during a 10-year period in healthy subjects. *Sci Rep.* 2021; 11, 8606. doi: 10.1038/s41598–021–88025-w.
7. Krasner Ya. A., Osipenko M. F., Holin S. I. et al. Chronic Kidney Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease – novel pathogenetic interactions. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;212(4): 140–144. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-212–4–140–144.
8. Краснер Я. А., Осипенко М. Ф., Холин С. И., Литвинова Н. В. Хроническая болезнь почек и неалкогольная жировая болезнь печени – новые патогенетические взаимосвязи. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;4(4):140–144. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-212–4–140–144.
9. Clinical guidelines of Health Ministry of Russian Federation “Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, 2022. (In Russ.)
Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», 2022 год.
10. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Clinical guidelines of Russian Society of Liver

- Investigation, Russian Gastroenterology Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of gerontologists and geriatric specialists and National society of preventive cardiology on diagnostics and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-14.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-14.
10. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V. T. et al. National Consensus for Doctors about the management of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease and its common comorbidities. *Therapeutic Archive*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
 11. Tanaka M., Mori K., Takahashi S. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; Feb 28;38(3):700–711. doi: 10.1093/ndt/gfac188.
 12. Roderburg C., Krieg S., Krieg A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD). *European Journal of Medical Research*. 2023;28:153. doi: 10.1186/s40001-023-01114-6.
 13. Cai X., Sun L., Liu X. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;12. doi:10.1177/20406223211024361.
 14. Hydes T. J., Kennedy O. J., Buchanan R. et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis on adverse clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study using the UK Biobank. *BMC Medicine*. 2023;21:185. doi: 10.1186/s12916-023-02891-x.
 15. Li Y., Wu Sh., Gao J. et al. Association of Stroke With Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease With and Without CKD. *Am J Kidney Dis*. 2024; Apr;83(4):477–488. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.08.016.
 16. Terasaka Y., Takahashi H., Amano K. et al. Change in Liver Fibrosis Associates with Progress of Diabetic Nephropathy in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2023; 15(14):3248. doi: 10.3390/nu15143248.
 17. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 2023;12(3):386–403. doi: 10.21037/hbsn-22-421.
 18. Gao J., Li Y., Zhang Y. et al. Severity and Remission of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty/Steatotic Liver Disease With Chronic Kidney Disease Occurrence. *J Am Heart Assoc*. 2024;13: e032604. doi: 10.1161/JAHA.123.032604.
 19. Onwuzo S. S., Hitawala A. A., Boustany A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with nephrotic syndrome: A population-based study. *World J Hepatol*. 2023; 15(2): 265–273. doi: 10.4254/wjh.v15.i2.265.
 20. Lee H. H., Ro H., Jung J. Y. et al. The Fatty Liver Index's Association with Incident Chronic Kidney Disease in Korean Middle-Aged Adults: A Community-Based Cohort Study. *J. Clin. Med*. 2024;13:1616. doi: 10.3390/jcm13061616.
 21. Navadurong H., Prasoppokakorn T., Srisawat N. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for predicting chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Port Hypertens Cirrhosis*. 2022;1:157–166. doi:10.1002/poh2.32.
 22. Lonardo A. Association of NAFLD/NASH, and MAFLD/MASLD with chronic kidney disease: an updated narrative review. *Metab Target Organ Damage*. 2024;4:16. doi: 10.20517/mtod.2024.07.
 23. Sun D. Q., Jin Y., Wang T. Y. et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2021; 154433. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154433.
 24. Kiapidou S., Liava C., Kalogirou M. et al. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Annals of Hepatology*. 2020; 134–144. doi: 10.1016/j.aohp.2019.07.013.
 25. Yodoshi T., Arce-Clachar A. C., Sun Q. et al. Glomerular Hyperfiltration Is Associated with Liver Disease Severity in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Paediatrics*. 2020; vol. 222, pp. 127–133. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.038.
 26. Mima A. Prediction of decreased estimated glomerular filtration rate using liver fibrosis markers: a renal biopsy-based study. *Sci Rep*. 2022; 12, 17630. doi: 10.1038/s41598-022-22636-9.
 27. Tao Z., Li Y., Cheng B. et al. Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Occurrence and Severity of Chronic Kidney Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(1):164–173. doi: 10.14218/JCTH.2021.00171.
 28. Hassouneh R., Siddiqui M. S., Bhati C. Risk of cardio-nephro-metabolic disease from NAFLD to MAFLD: fact or fiction? *Metab Target Organ Damage*. 2021;1:4. doi: 10.20517/mtod.2021.07.
 29. Rinella M. E., Brent N.-T., Shadab S. M. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5): p 1797–1835, May 2023. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
 30. Miyamori D., Tanaka M., Sato T. et al. Coexistence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease Is a More Potent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jul 18;12(14): e030269. doi: 10.1161/JAHA.123.030269.
 31. Pan B., Wan X., Ma M. et al. Complement C3 and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Chronic Kidney Disease Patients: A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45:61–69.
 32. Dahiya Sh., Kulkarni V., Gupta T. et al. Prevalence and Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *J IACM*. 2023; 24 (2): 91–97.
 33. Heda R., Yazawa M., Shi M. et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(17): 1864–1882. doi: 10.3748/wjg.v27.i17.1864.

34. Tang L-J., Sun D-Q., Song S.J. Serum PRO-C3 is useful for risk prediction and fibrosis assessment in MAFLD with chronic kidney disease in an Asian cohort. *Liver Int.* 2024; 44: 1129–1141. doi: 10.1111/liv.15878.
35. Drapkina O.M., Zyatenskova E.V. Kidney injury in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic heart failure. *Medical Council.* 2015;(13): 118–123. (In Russ.)
Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Поражение почек у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет.* 2015;(13): 118–123.
36. Stacenko M.E., Turkina S.V., Ermolenko A.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease – new risk factor of chronic kidney disease. *Herald of VolGМУ.* 2018; № 2 (66). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-novyy-faktor-riska-razvitiya-hronicheskoy-bolezni-pochek> (Accessed: 29.04.2024).
Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени – новый фактор риска развития хронической болезни почек. *Вестник ВолГМУ.* 2018; № 2 (66). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-novyy-faktor-riska-razvitiya-hronicheskoy-bolezni-pochek> (дата обращения: 29.04.2024).
37. Shelihovskaya P.A., Sabirova A.I., Mamytova A.B. Nephrotic and cerebrovascular risks in nonalcoholic fatty liver disease. *The Scientific Heritage.* 2020;46–3(46): 71–76. (In Russ.)
Шелиховская П.А., Сабирова А.И., Мамытова А.Б. Нефротические и цереброваскулярные риски при неалкогольной жировой болезни печени. *The Scientific Heritage.* 2020;46–3(46): 71–76.
38. Cao Y., Du Y., Jia W. et al. Identification of biomarkers for the diagnosis of chronic kidney disease (CKD) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by bioinformatics analysis and machine learning. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1125829. doi: 10.3389/fendo.2023.1125829.
39. Baratta F., D'Erasmo L., Di Costanzo A. et al. Metabolic Syndrome but Not Fatty Liver-Associated Genetic Variants Correlates with Glomerular Renal Function Decline in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines.* 2022; 10(3):720. doi: 10.3390/biomedicines10030720.
40. Xuezhong L., Dipankar B., Yue Y. Chronic kidney disease in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Basic Research.* 2024; Vol 105, (3): 540–561. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.009.
41. Hu H., Cao C., Han Y. et al. Triglyceride affects the association between estimated glomerular filtration rate and the onset of non-alcoholic fatty liver disease: A second analysis of a Chinese cohort study. *Front. Med.* 2022;9:984241. doi: 10.3389/fmed.2022.984241.
42. Yang M., Geng C.A., Liu X. et al. Lipid Disorders in NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2021; Oct 6;9(10):1405. doi: 10.3390/biomedicines9101405.
43. Bock F., Al-Dabet Moh'd Mohanad A., Shahzad K. et al. The Effect of Ursodiol on Kidney Function: A Retrospective Case Series of Patients with Diabetic Kidney Disease. 2017; <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2017/program-abstract.aspx?controlId=2783116>.
44. Yang Y., Liu S., Gao H. et al. Ursodeoxycholic acid protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction through acting on ALDH1L2. *Free Radical Biology and Medicine.* 2020;152: 821–837.
45. Yakovleva S.V., Pirogova I. Yu. Relationship between cardiometabolic risk factors and 25(OH)D levels in young men with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(10):50–57. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–50–57.
Яковлева С.В., Пирогова И.Ю. Взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и уровня 25(OH)Д у молодых мужчин на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(10):50–57. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–50–57.
46. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Vitamin D and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(3):250–268. doi: 10.2174/1570161118666200317151955.
47. Raj D., Tomar B., Lahiri A. et al. The gut-liver-kidney axis: Novel regulator of fatty liver associated chronic kidney disease. *Pharmacological Research.* 2020; 152:104617. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104617.
48. Grander C., Grabherr F., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovascular Research.* 2023;119,9: 1787–1798. doi: 10.1093/cvr/cvad095.